

DSKB-NYT

Medlemsblad for Dansk Selskab for Klinisk Biokemi



Den 14. Danske Kongres i Klinisk Biokemi 2019

Fotograf Willy Grauby, for VisitAarhus

Nr. 1 Februar
2019

Temanummer: Endokrinologi

Indhold:

- » Nyt fra Bestyrelsen
- » Håndtering af mistanke om interferens i thyroidea-analyser
- » HLH & CD163 – diagnostiske udfordringer og jagten på biomarkører
- » Indkaldelse til generalforsamling i DSKB
- » Cortisol – Analyseniveauer og cut-off-værdier
- » Pseudohyperfosfatæmi hos et barn med cancer og forhøjet P-immunglobulin
- » Monitorering for brug af 'illegalt' amfetamin versus amfetamin fra ordinerede lægemidler hos ADHD patienter
- » Den 14. Danske Kongres i Klinisk Biokemi
- » YLKB-case: Pseudohyponatriæmi
- » YLKB-case: Baclofen
- » YLKB-siden
- » Nyt om navne – 1, 2019

ISSN 1902-1526



The
Gamechanger

Experience the power of the Atellica Solution

Flexible, scalable, automation-ready immunoassay and chemistry analyzers engineered to deliver control and simplicity so you can drive better outcomes.

Let's shape the future of healthcare together.

Kolofon

DSKB-Nyt nr. 1/2019

Udgiver:

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Ansvarshavende redaktør:

Eva Rabing Brix Petersen

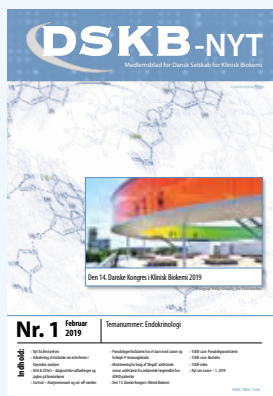
Layout og redaktionel tilrettelæggelse:
tuen

Bladet udgives 4 gange årligt

Indlæg til DSKB-Nyt

Se bagerst i bladet

Denne og tidligere udgaver kan downloades
fra www.dskb.dk



DSKB Bestyrelse

Lise Bathum

e-mail: lise.bathum@regionh.dk

Morten Dahl

e-mail: modah@regionsjaelland.dk

Eva Rabing Brix Petersen

e-mail: eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk

Martin Overgaard

e-mail: martin.overgaard@rsyd.dk

Tina Parkner

e-mail: tina.parkner@auh.rm.dk

Vakur Bor

e-mail: vakur.bor@rsyd.dk

Malene Bjerregaard Pass

e-mail: mbpa@regionsjaelland.dk

Nyt fra Bestyrelsen



Eva Rabing Brix Petersen
Læge, ph.d.
Endokrinologisk
Afdeling M
Odense
Universitetshospital

Velkommen til årets første nummer af DSKB-Nyt. Der er i dette nummer flere indlæg med fokus på nogle af de endokrinologiske analyser, der ud over at udgøre en stor del af de hyppigst rekvirerede analyser, også er blandt de analyser, hvor der med jævne mellemrum opleves interferens af forskellig karakter. I laboratorierne landet over er det derfor vigtigt, at man har en systematisk tilgang til udredning af, om der i et givent tilfælde kan være tale om interferens, eller om man skal eftersøge anden årsag til et klinisk ikke plausibelt resultat. Stine Linding Andersen giver således et forslag til, hvordan en sådan systematisk tilgang kan tilrettelægges for thyroidea-analyser i sit indlæg "Håndtering af mistanke om interferens i thyroidea-analyser".

Vi bliver i endokrinologiens verden, når Inger Plum præsenterer os for et nationalt tiltag vedr. cortisol målinger og de udfordringer, der kan være i særligt de områder, som bliver benyttet ved kliniske tests til at be- eller afkræfte diagnoser. Her vil et ensartet analyseniveau af cortisol på tværs af landets hospitalslaboratorier være forudsætningen for at kunne indføre et fælles nationalt cut-off niveau.

Fra Torben Breindahl mfl. er der et vigtigt indlæg omkring analysemetoder til "Monitorering for brug af 'illegalt' amfetamin versus amfetamin fra ordinerede lægemidler hos ADHD patienter", idet det er særligt problematisk, hvis positive amfetamin analyseresultater for denne patientgruppe fortolkes som stofmisbrug.

Der er adskillige spændende cases om kliniske henvendelser til laboratorier, hvor der er rejst mistanke om fejlmåling af forskellige analytter, og hvor der gives bud på afdækning af, hvorvidt der reelt er tale om fejlmålinger eller ej. Vi opfordrer endnu engang bredt alle til at sende cases ind, da de er gode og vigtige instrumenter i læring for særligt yngre kolleger i faget.

I år er det kongres-år, og det betyder, at den 14. Danske Kongres i Klinisk Biokemi skal afholdes i Aarhus d. 18.-20. juni 2019 – der er mere herom inde i bladet. Bestyrelsen håber naturligvis at se så mange af jer som muligt til nogle inspirerende, lærerige og hyggelige dage sammen med kolleger på tværs af landet.

God læselyst!

Håndtering af mistanke om interferens i thyroidea-analyser



Stine Linding Andersen, læge, ph.d.,
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Aalborg Universitetshospital
stine.a@rn.dk

Thyroidea-analyser er blandt de hyppigst rekvirerede analyser både i almen praksis og i hospitalsregi. Symptomerne på abnorm thyroidea funktion er ofte uspecifikke, og tærsklen for måling af TSH er lav. Langt oftest giver tolkningen af thyroidea-analyser ikke anledning til problemer, og resultaterne be- eller afkræfter hyper- eller hypothyroidisme. Men i enkelte tilfælde kan tolkningen vanskeliggøres ved, at resultaterne ikke stemmer overens med de kliniske fund eller ved manglende overensstemmelse mellem TSH og T3/T4. I så tilfælde er der flere forhold, som bør overvejes (Tabel 1), og der kan være behov for, at udredningen varetages i samarbejde mellem Klinisk Biokemisk Afdeling og Endokrinologisk Afdeling.

a. Patient karakteristika

En vigtig indledende overvejelse, hvis resultaterne af thyroidea-analyser ikke stemmer overens med patientens kliniske fremtoning (euthyroid, hyper- eller hypothyroid), relaterer sig til det anvendte reference interval. Der er fysiologiske forhold, som påvirker niveauet af TSH og T3/T4, herunder er reference området for TSH et andet hos neonatale, ligesom TSH tenderer til at stige med alderen. Et andet vigtigt aspekt er de fysiologiske ændringer i thyroidea funktionen under graviditet, som nødvendiggør brug af graviditetsspecifikke reference intervaller [1]. Karakteristisk for analyser anvendt til vurdering af thyroidea funktionen er ydermere en betydelig biologisk

Tabel 1: Skematisk oversigt over forhold, som bør overvejes ved tolkning af thyroidea-analyser.

a.	Patient karakteristika	Alder Graviditet
b.	Medicin	Absorption og compliance Påvirkning af thyroidea funktionen Ændring i Thyroxin-bindende globulin (TBG) Displacering af thyroidea hormon
c.	Anden sygdom	Non-thyroidal illness (lavt T3-syndrom)
d.	Assay interferens	Antistoffer Makro-TSH Biotin
e.	Sjældne erhvervede/arvelige sygdomme	TSH-producerende hypofysetumor Familiær dysalbuminæmisk hypertyroksinæmi Thyroidea hormon resistens Defekt thyroidea hormon transport eller metabolisme

I denne artikel vil de forhold, som bør overvejes ved tolkning af analyser anvendt til vurdering af thyroidea funktionen blive gennemgået, og en fælles instruks for håndtering af mistanke om interferens udviklet i samarbejde mellem Klinisk Biokemisk og Endokrinologisk Afdeling ved Aalborg Universitetshospital vil blive omtalt.

variation kendetegnet ved stor interindividuel variation relativt til intraindividuel variation [2]. Det resulterende lave "index of individuality" mindsker troværdigheden af populationsbaserede reference intervaller for T3 og T4, mens et logaritmisk forstærket respons i TSH støtter dennes kliniske anvendelse [2].

b. Medicin

Hos hypothyroide patienter i behandling med Levothyroxin kan ses inkongruente resultater af thyroidea-analyser (3). Persisterende høj TSH og lav T4 kan forekomme ved utilstrækkelig absorption af medicinen, hvilket kan forårsages af gastrointestinal sygdom eller relatere til samtidigt indtag af fødeemner, der påvirker absorptionen. Ved dårlig compliance med intermitterende indtag af medicinen kan ses persisterende høj TSH med normal eller eleveret T4. Endelig forekommer der hos nogle individer en normalisering af TSH, mens T4 er forhøjet. Dette menes at være en normal fysiologisk variant, hvor deioderingen af T4 til T3 er mindre effektiv, og T3 vil typisk være normal [3].

Udover forhold relateret til thyroidea-specifik medicin er der anden medicin, som kan påvirke thyroidea funktionen. Det drejer sig blandt andet om amiodaron, lithium, glukokortikoider og dopaminagonister, men også nyere biologisk behandling, kan give forskellige typer af abnorm thyroidea funktion (3). Derudover er der medicin (fx p-piller), som ændrer koncentrationen af Thyroxin-bindende globulin (TBG) og dermed den totale thyroidea hormon koncentration. Endelig kan abnorme resultater af thyroidea-analyser ses hos patienter i behandling med lavmolekylært heparin. Dette er et in vitro fænomen, hvor den heparin-medierede frigørelse af lipoprotein lipase fra endothelcellerne in vivo efterfølgende in vitro spalter triglycerid til frie fedtsyrer, som displacerer T4 og T3 fra bindingsproteinerne, hvormed koncentrationen af frie thyroidea hormoner stiger [3].

c. Anden sygdom

Non-thyroidal illness (lavt T3-syndrom) er en tilstand med lav T3, og evt. også lav T4,

uden ledsagende stigning i TSH. Tilstanden kan ses hos patienter med anden akut eller kronisk sygdom, og kan opfattes som et adaptivt respons på øget katabolisme. De underliggende mekanismer er ikke klarlagt i detaljer, men forandringer på flere niveauer (genetisk, centralt og perifert) er beskrevet, og tilmed synes adaptionen at være differentieret i forskellige væv og organer [4].

d. Assay interferens

Immun-assays er påvirkelige af antistof-udløste former for interferens, og endogene antistoffer er beskrevet som en mulig årsag til interferens i thyroidea-analyser. Overordnet set er der tre typer af endogene antistoffer, som kan forårsage interferens herunder heterofile antistoffer, humane anti-animal antistoffer (HAAA) og undergruppen humane anti-mouse antistoffer (HAMA), samt thyroidea auto-antistoffer (thyroidea peroxidase og thyroglobulin antistoffer) (5). Det kan være vanskeligt ud fra typen af immun-assay (sandwich eller kompetitivt assay) at prædiktere, om en interferens vil give falsk for højt eller for lavt resultat, og begge scenarier kan formentlig forekomme. Derudover kan opbygningen af metoden herunder tilstedeværelsen af vasketrin influere på risikoen for interferens. En særlig type interferens er makro-TSH, hvor antistoffer (ofte IgG) krydsreagerer med TSH, og dette biologisk inaktive kompleks interfererer med målingen (5). Endelig er der ved de streptavidin-baserede assays en risiko for interferens fra indtag af biotin [5].

Første trin i håndtering af mistanke om interferens i thyroidea-analyser vil ofte være at sende prøven til en anden klinisk biokemisk afdeling, som anvender et andet assay. Her er dialogen mellem kliniker og klinisk biokemisk læge vigtig, da klinikerne

Referencer

- 1 Andersen SL. Frequency and outcomes of maternal thyroid function abnormalities in early pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 2019, in press.
- 2 Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1068-1072.
- 3 Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:745-762.
- 4 Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocr Rev* 2011;32:670-693.
- 5 Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D. Interferences with Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm. *Endocr Rev* 2018;39:830-850.

Figur 1 Udklip af fælles instruks for håndtering af mistanke om interferens i thyroidea-analyser udviklet i samarbejde mellem Klinisk Biokemisk Afdeling og Endokrinologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.

kan informere om den kliniske problemstilling (patient karakteristika, medicin, anden sygdom), årsagen til at interferens mistænkes, samt hvilke thyroidea-analyser, der mistænkes at være interferens ved. Det viste sig ved vores afdeling vanskeligt at få koordineret de praktiske forhold omkring rekvisition, prøvetagning, forsendelse og svarafgivelse ved klinisk mistanke om interferens i thyroidea-analyser, og det blev derfor besluttet at udarbejde en fælles instruks (Figur 1).

Instruksen indeholder vejledning omkring den praktiske fremgangsmåde, herunder oprettelse af rekvisition (ved den samme prøvetagning analyseres et blodprøveglas ved Klinisk Biokemisk Afdeling i Aalborg, og et glas sendes til eksternt laboratorium), prøvetagning (pausering af kosttilskud herunder biotin i minimum et døgn), forsendelse (oversigt over hvortil prøverne sendes afhængig af mistænkt interferens) og svarafgivelse (resultaterne fra det eksterne laboratorium testes manuelt ind som en note ud for resultaterne fra analysering i Aalborg).

Læge ved Klinisk Biokemisk Afdeling informerer rekvirerende læge, når svarene foreligger og er til rådighed for vurdering af resultaterne samt evt. plan for supplerende tiltag (fx fortynding, PEG-fældning eller kromatografi) [5]. Vi har endnu ikke haft

tilfælde, hvor supplerende tiltag var efterspurgt, men hvis andre klinisk biokemiske afdelinger i Danmark har erfaring dermed, kunne vidensdeling omkring dette bestemt være ønsket.

e. Sjældne erhvervede/arvelige sygdomme

Hvis ovenstående forhold er overvejet og udelukket, kan der i sjældne tilfælde være anden årsag til inkongruente resultater af thyroidea-analyser (Tabel 1) [3]. Disse årsager omfatter en TSH-producerende hypofysetumor, men også en række arvelige sygdomme, såsom familiær dysalbuminæmisk hyperthyroksinæmi (ændringer i bindingsproteiner grundet genetisk abnorm variant af albumin), thyroidea hormon resistens (mutation i TSH receptor beta-genet), og defekter i thyroidea hormon transport (mutation i MCT8-genet, som koder for en thyroidea hormon membran transporter) eller i thyroidea hormon metabolisme (funktionel mangel på deiodinase enzymer). Det er udenfor rammerne af denne artikel at give en detaljeret redegørelse for disse tilstande, der udviser forskellig klinisk fremtoning og resultater af thyroidea-analyser. En række undersøgelser herunder MR af cerebrum og genetiske analyser kan komme på tale ved klinisk mistanke [3].

Håndtering af mistanke om interferens i thyroidea-analyser

Målgruppe – modtagelse

Patienter med svar på thyroidea funktions analyser.

Formål

At beskrive mulighederne for analysering af patientprøver i andet laboratorium med anden metode ved mistanke om interferens i thyroidea funktions analyser (TSH, total T4, total T3, frit T4, frit T3).

Problemstilling

Thyroidea funktions analyser er antistofbaserede undersøgelser såkaldt immunoassays, der typisk er et sandwich assay for TSH og et kompetitivt assay for total og frit T4 og T3.

sFlt-1
PlGF
PAPP-A

Complete pre-eclampsia portfolio

Reliable first trimester screening and improved diagnosis
and short-term prognosis >20 weeks of gestation



**B·R·A·H·M·S KRYPTOR assays for the
biomarkers PAPP-A, PlGF plus and sFlt-1**

Outstanding precision and
long-term stability



B·R·A·H·M·S Fast Screen pre I plus

CE marked software for risk
assessments



B·R·A·H·M·S KRYPTOR systems

Fast, precise and easy biomarker
measurements

**Your ACCESS to an
interactive e-detail**

**Get more information on
pre-eclampsia management
throughout pregnancy**



[prenatal.world-of-
biomarkers.com](http://prenatal.world-of-biomarkers.com)
Pin code: **ratio01**



HLH & CD163

– diagnostiske udfordringer og jagten på biomarkører



Belqis Khogiani, stud.med.,
Aarhus Universitet

Cindy Sønderød Knudsen, biokemiker,
Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital

Tina Parkner, overlæge,
Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital

Introduktion

Hæmofagocytisk lymfohistiocytose¹ (HLH) er navnet på et sjældent forekommende syndrom, der ubehandlet kan have fatalt udfald. Syndromet er kendetegnet ved en hyperakut udvikling af symptomer, der afspejler systemisk inflammation. Tidlig diagnostik og hurtig intervention er livsnødvendig. En grundlæggende udfordring ved HLH er, at sygdomsbilledet overlapper med en række andre patologiske tilstande, eksempelvis sepsis, hvilket ofte vanskeliggør og forsinker korrekt diagnosticering af HLH [1]. I forbindelse med et månedskursus på Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, har en gruppe 9. semesters medicinstuderende, undertegnede inklusiv, fordybt os i denne problemstilling. Efter en kort beskrivelse af kurset i Klinisk Biokemi, gives herunder et resumé af vores fund.

Kurset

I februar 2018 tog Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, imod en flok medicinstuderende i forbindelse med et månedskursus. Hånden på hjertet – de fleste af os havde håbet på nogle afslappende uger inden eksamenslæsning, og klinikophold skulle dominere vores hverdag. Kurset begyndte med en introduktion mandag morgen klokken 8.30, og allerede ti minutter senere blev det klart for os, at afdelingen havde helt andre tanker i sinde.

Vi blev nemlig mødt af omtrent ligeså mange engagerede medarbejdere, som vi var studerende, og hver eneste af dem bød os varmt velkommen. Vi fik et indtryk af, at afdelingen havde glædet sig til at dele lokaler og laboratorier med os, og vi blev endda af en yngre læge gjort opmærksom på, at vi skulle nyde al den opmærksomhed,

vi ville få i løbet af de kommende uger – for det ville vi nok ikke komme til at opleve igen på studiet.

Efter nogle icebreaker-aktiviteter blev vi introduceret til afdelingen, specialet Klinisk Biokemi, samt et udpluk fra de projekter, som afdelingens medarbejdere beskæftiger sig med til daglig. De kommende fire uger skulle vi gruppevis fordybe os i nogle af de mange projekter; nogle dage ved hjælp af videnskabelige artikler, andre dage i laboratoriet – ingen rotter kom til skade, dog måtte nogle studerende agere forsøgskaniner. I vores gruppe fokuserede vi på differentialdiagnostiske udfordringer ved en sjælden sygdom, der kendes ved forskellige navne – bedst kendt som hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) – og hvordan en biomarkør, p-CD163, potentielt kan gøre diagnostikken nemmere og mere præcis. Efter nogle uger med undervisning, gennemgang af litteratur og udførelse af laboratorieøvelser fik vi skrevet en opgave og forberedt os til kursets sidste dag, hvor vi først skulle fremlægge vores fund og konklusioner, samt efterfølgende opponere til en anden gruppes fremlæggelse. Det har været et lærerigt forløb, og særligt tager vi med os, at specialet Klinisk Biokemi på ingen måde er afgrænset til konkrete blodprøveværdier, som udtryk for om patienter er syge – det er derimod et dynamisk speciale, hvor der undersøges og forskes i alt fra effektivisering af analysemetoder til opdagelse, anvendelse og testning af biomarkører.

Resumé af opgave

HLH er som førnævnt en sjælden, hyperinflammatorisk tilstand, der kræver hurtig diagnostik og tidlig behandling for at

¹På dansk også kendt som hæmofagocytose-syndrom (HFS)

forhindre et potentielt fatalt udfald. Syndromet, der ofte fremtræder hos pædiatriske patienter, er kendetegnet ved en overaktivering af makrofager og lymfocytter. Denne overaktivering igangsætter et voldsomt immunrespons, hvor blod- og knoglemarvsceller angribes og fagocyteres, og en uhæmmet cytokinproduktion stimuleres. Den kliniske tilstands progression kan i slutstadiet ende med multiorganskade og død [1, 2].

HLH findes i to forskellige former, en familiær (eller genetisk) og en erhvervet form. Patienter med HLH af den familiære type er genetisk disponerede til at udvikle sygdommen. En række gendefekter kan forårsage lidelsen, som regel ved at defekten leder til underproduktion eller dysfunktion af proteiner, der regulerer immuncelleaktivitet. Resultatet er hæmmet regulering af immuncelleaktivitet og -proliferation. HLH udvikles hos denne patientgruppe oftest i løbet af de første leveår, og vil ubehandlet lede til død inden for få måneder efter symptomdebut. Selv med succesfuld behandling kan prognosen være ringe. Mange patienter udvikler senere i livet lidelsen igen, og såfremt den ultimative behandling, knogletransplantation, ikke er succesfuld, er den forventede levetid blot nogle få år. Patienter med den erhvervede type udvikler HLH som en kraftig respons fra immunsystemet på infektion, cancer, reumatisk lidelse, primær immundeficiens etc. [1, 3].

Den karakteristiske overaktivering af makrofager og lymfocytter samt den forhøjede cytokinproduktion manifesterer sig hos patienten ved symptomer, der blandt andet omfatter høj og vedvarende feber, splenomegali, hepatitis og cytopeni – fælles for disse symptomer er, at de er uspecifikke. Ved en række andre - og hyppigere

forekommende - tilstande kan en eller flere af disse symptomer ses, eksempelvis sepsis, neutropen feber og malignitet. Disse uspecifikke kriterier, sammenholdt med sygdommens sjældne natur og manglen på en guldstandard for diagnosen, er årsagen til, at vejen til en korrekt diagnosticering af HLH ofte bliver et langtrukket forløb, hvor flere diagnoser kommer på spil før HLH overvejes. Dette er givet problematisk, idet behandlingen forsinkes, og prognosen forværres som konsekvens [2].

I dag foreligger der et sæt kriterier for diagnosticering af HLH (tabel 1) omfattende en række symptomer og kliniske fund, der skal være til stede. Det varer ofte uger til måneder, før der er tilpas mange kriterier opfyldt for, at diagnosen kan stilles, og denne ventetid kan have fatalt udfald i kraft af tilstandens potentielt hurtige progression [3]. Det vil derfor være nyttigt at anvende kriterier, der er mere specifikke for HLH – her kan biomarkører komme til undsætning. Der anvendes traditionelt set en række biomarkører i udredningen for HLH, blandt andet p-Interleukin 2-receptor og p-Ferritin. P-Ferritin stiger hos patienterne grundet den øgede hæmolyse. Som resultat af den øgede cytokinproduktion stiger koncentrationen af p-Interleukin 2-receptor ved HLH. P-Ferritin og p-Interleukin 2-receptor stiger ligeledes ved en række andre sygdomme, heriblandt sepsis, men ofte er stigningen markant højere hos HLH-patienter. Dog vil selv ekstremt høje p-Ferritin-værdier ikke i sig selv kunne udelukke andre sygdomme eller situationer, hvor meget høje p-Ferritin-niveauer ligeledes kan opstå, eksempelvis ved hæmokromatose. Ekstremt høje værdier af P-Interleukin 2-receptor forekommer stort set aldrig i andre sygdomme end HLH, men mange patienter med HLH har ikke tilpas højt niveau af markøren til at kunne

Kilder

- 1 F. G. N. Rosado and A. S. Kim, "Hemophagocytic Lymphohistiocytosis An Update on Diagnosis and Pathogenesis," *American Journal of Clinical Pathology*, vol. 139, pp. 713–727, 2013.
- 2 M. B. Jordan, C. E. Allen, S. Weitzman, A. H. Filipovich, and K. L. McClain, "How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis," *Blood*, vol. 118, no. 15, pp. 4041–4052, 2011.
- 3 J. I. Henter et al., "HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis," *Pediatric Blood and Cancer*, vol. 48, no. 2, pp. 124–131, 2007.
- 4 R. Machowicz, G. Janka, and W. Wiktor-Jedrzejczak, "Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis," *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd, June 1 2017.
- 5 H. J. Møller, "Soluble CD163," *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, vol. 72, pp. 1–13, 2012.

udelukke eksempelvis sepsis. Derudover er der i mange andre lande end Danmark (kan rekvireres fra Aarhus) ikke mulighed for at teste for markøren [1, 4]. P-CD163 er en biomarkør, der er blevet undersøgt meget grundigt af afdelingens professor Holger Jon Møller. Siden de officielle diagnostiske kriterier (tabel 1) blev etableret, har flere videnskabelige artikler foreslået at anvende biomarkøren p-CD163 som led i udredningen af HLH, til monitorering af sygdommen og som markør for behandlingsresponset [2, 5].

CD163 er en receptortype, der findes på makrofager og monocytters overflader. Under normale forhold foregår der en kontinuert kløvning af CD163 fra makrofagernes overflader til cirkulationen i den opløselige form, p-CD163. Ved HLH eskaleres denne kløvningsproces som resultat af den forøgede makrofag-aktivitet, der endvidere forårsager en opregulering af CD163-ekspressionen på makrofagerne.

TABEL 1: Guidelines fra 2004: Diagnostiske kriterier for HLH [3].

HLH diagnosticeres såfremt A eller B herunder er opfyldt

- | | |
|---|--|
| A | Detektion af gendefekt, der disponerer til HLH |
| B | 5 ud af 8 af de følgende kriterier skal være opfyldt: |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Feber • Splenomegali • Cytopenier, der rammer 2-3 ud af 3 celleværdier i perifert blod • Hypertriglyceridæmi og/eller hypofibrinogenæmi • Hæmofagocytose i knoglemarv, milt eller lymfeknuder • Lav eller fraværende NK-celle aktivitet • p-Ferritin $\geq 500 \mu\text{g/L}$ • p-Interleukin 2-receptor $\geq 2400 \text{ U/mL}$ |

Serum-niveauet stiger til mellem 10 og 50 gange højere end det normale, hvorimod stigningen er mere beskeden ved de hyppigste differentialdiagnoser, heriblandt sepsis. Stigningen i p-CD163 sker desuden tidligt i sygdomsforløbet, hvilket kan fremskynde diagnostikken og dermed behandlingen. Samtidig gør et velfungerende ELISA kit det muligt at opnå pålidelige resultater for serumkoncentrationen af biomarkøren [5]. Det giver derfor mening at anvende måling af p-CD163 som en supplerende analyse, så snart mistanken falder på HLH, ikke blot i forhold til diagnosticering, men også med hensyn til monitorering af sygdomsudviklingen, idet der er fundet tæt sammenhæng mellem niveauet af p-CD163 og den kliniske udvikling [2, 5].

Til dette formål er der behov for yderligere forskning til klarlægning af mulighederne og begrænsningerne for anvendelsen af p-CD163 som markør for HLH. Umiddelbart er der behov for at fastlægge internationalt standardiserede referenceintervaller med udgangspunkt i kalibrerede assays [5]. Dette vil gøre det muligt at gennemføre omfattende internationale studier, der undersøger værdien af p-CD163 hos enhver, der mistænkes for at have HLH. Med tiden kan dette lede til cut-off-værdier, der med tilpas høj sensitivitet og specificitet kan udelukke henholdsvis bekræfte HLH.

I mellemtiden bliver arbejdsgruppens anbefaling – til trods for, at markøren på nuværende tidspunkt ikke indgår i de officielle diagnostiske guidelines (Tabel 1) – at supplere med p-CD163-analysen som en diagnostisk og eventuelt monitorerende markør for HLH i tilknytning til det samlede kliniske billede.

Indkaldelse til generalforsamling i DSKB onsdag, 19. juni 2019 kl 16:30 -17:30.

Generalforsamlingen afholdes i forbindelse med Den 14. Danske kongres i Klinisk Biokemi på Radisson BLU Scandinavian hotel i Aarhus.

1. Valg af dirigent.
2. Forelæggelse af formandens beretning.
3. Eventuelle meddelelser fra udvalg, dannet i henhold til §§ 7-9.
4. Eventuelle meddelelser fra repræsentanter, valgt i henhold til § 6.
5. Forelæggelse af det reviderede regnskab.
6. Fastlæggelse af kontingenter.
7. Valg af 6 bestyrelsesmedlemmer
(4 læger, 2 biokemikere) samt 2 suppleanter (1 læge, 1 biokemiker).
Formand Lise Bathum genopstiller, Morten Dahl ønsker ikke genvalg.
8. Eventuelt valg i henhold til § 6.
9. Eventuelt.

Cortisol

Analyseniveauer og cut-off-værdier



Inger Plum, kemiker,
DEKS,
Rigshospitalet, Glostrup

Igennem adskillige år har eksterne kvalitets-sikringsprogrammer, EQA-programmer, for steroidhormoner vist, at forskellige analysemetoder har forskellige analyseniveauer [1]. Cortisol hører til gruppen af steroidhormoner, som har indbyrdes store strukturelle ligheder. Samtidig findes det i relativt lave koncentrationer i normale personer. For at immunkemiske analyser skal være retvisende i den sammenhæng, skal de antistoffer, som indgår i analysemetoden, være meget specifikke.

Analysen af cortisol anvendes blandt andet i forbindelse med de 2 funktionstests ACTH-test [2] og dexamethason-suppressionstest. I den nationale behandlingsvejledning, NBV, "Primær og sekundær binyrebarkinsufficiens", 2016, fra Dansk Endokrinologisk Selskab, DES, står om cortisolanalysen: "Cut-off grænsen (ved ACTH-test) for normal funktion er pragmatisk, og helt afhængig af analysemetoden. Ideelt må hvert enkelt laboratorium bestemme bias ved deres assay og definere cut-off for normal binyrebarkfunktion lokalt. Tidligere har cut-off omkring de 500 nmol/l ofte været anvendt, men med indførelsen af nye, mere præcise immunoassays/massespektrometri vil cut-off falde."

Denne konstatering er helt i tråd med resultatet af den undersøgelse DEKS foretog i 2015 på danske laboratorier initieret af overlæge Lennart Friis-Hansen. Undersøgelsen hed "Undersøgelse af cortisolanalysen og dens anvendelse ved ACTH-testen". Med udgangspunkt i de varierende analyseniveauer blev deltagerne spurgt om deres hospitals eller laboratoriums cut-off for ACTH-testen og om sporbarheden af cut-off-valget. Resultatet fremgår af "Rapport over spørgeskema-besvarelse. Cortisolniveau og ACTH-test 2016", som kan hentes

på www.deks.dk under fanen Programresultater og under Projekter.

Et ensartet analyseniveau af cortisol på tværs af alle landets hospitalslaboratorier er forudsætningen for at kunne indføre ensartede cut-off-værdier ved funktions-test og ensartede beslutningsgrænser for diagnose eller behandling af sygdomme, som er baseret på cortisolkoncentrationer.

Cortisol er et veldefineret molekyle, og der findes primære referencematerialer i serum, således at både sporbarhed og kommutabilitet har det højeste niveau. Med analysemetoder, som er specifikke, er det derfor muligt at opnå et fælles analyseniveau og derved at finde frem til fx fælles cut-off-værdier for ACTH- og dexamethason-suppressionstesten.

Både i Sverige og Norge har endokrinologer, kliniske biokemikere og EQA-organisationer samarbejdet om at finde frem til landsdækkende fælles cut-off-værdier. Inspireret af metoden anvendt i Sverige initierede DEKS i samarbejde med DES' arbejdsgruppe for binyrebarkinsufficiens og DSKB et tilsvarende projekt.

Formålet med projektet har været at finde frem til, hvilke rutineanalysemetoder der falder inden for en foruddefineret acceptgrænse på $\pm 10\%$ i forhold til LC-MS/MS, defineret som referenceanalysemetoden. Acceptgrænsen på 10% er den maksimalt tilladelige bias bestemt ud fra biologisk variation som anført på hjemmesiden <https://www.westgard.com/optimal-biodatabase1.htm> ud fra Carmen Ricos et. al. indsamlede data:

$$\text{Bias} < 0,25 * \sqrt{(\text{CV2 (indivuel)} + \text{CV2 (gruppe)})} \Rightarrow$$
$$\text{Bias} < 10,26\%$$
$$\text{idet CV (indivuel)} = 15,2\% \text{ og CV (gruppe)} = 38,1\%.$$

Projektets metodiske oplæg var at få så mange serumbaserede prøver som muligt, idet alle analysemetoder kan anvende serumbaserede prøver. Dernæst var oplægget at samle prøvemateriale i specifikke og lave koncentrationer, som er relevante for diagnostik. Arbejdsgruppen valgte koncentrationerne 50, 100, 350 og 450 nmol/L fra henholdsvis mænd og kvinder, samt at medtage en prøve fra kvinder, som bruger P-piller, i alt 9 prøver.

Et vigtigt fokus har været at få disse prøver analyseret med LC-MS/MS-metoder af flere laboratorier. LC-MS/MS er valgt som referencemetode på grund af høj specificitet. For at opnå sporbarhed til det højeste opnåelige niveau indgår en samtidig analyse af det serumbaserede primære referencemateriale SRM 192 og 193.

Når projektet er afsluttet, vil der blive opbevaret nogle sæt af de 9 prøver med disse referenceværdier fra projektet hos DEKS. De opbevares ved – 80 °C og kan rekvireres efter behov. Sættet af prøver vil få programnummer 1666 DK.

Gruppen af endokrinologer beslutter, hvilke cut-off-værdier, diagnose- og behandlingsgrænser, de ønsker, der skal gælde for hele landet baseret på analyseniveauet for specifikke cortisolanalyser.

DSKB og DES har besluttet at udgive en anbefaling til laboratorierne baseret på resultatet af projektet.

En generel rapport over resultaterne er under udarbejdelse og kan snart hentes på www.deks.dk.

Referencer

1. Clin. Chem. 62:9 pp 1220-1229 (2016) J. M. Hawley et. al., Serum Cortisol: An Up-To-Date Assessment of Routine Assay Performance.
2. <http://www.endocrinology.dk/index.php/4-hypofyse-og-binyresygdomme/> (2016) Jørgen Hangaard et. al., NBV: Primær og sekundær binyrebarkinsufficiens.

Pseudohyperfosfatæmi hos et barn med cancer og forhøjet P-Immunglobulin



Kasper Adelborg, læge, ph.d.

Blodprøver og Biokemi

Aarhus Universitetshospital

Torben Stamm Mikkelsen, afdelingslæge, ph.d.

Børne- og Unge afdelingen

Aarhus Universitetshospital

Niels Tørring, biokemiker, ph.d.

Blodprøver og Biokemi

Aarhus Universitetshospital

Søren Ladefoged, overlæge, dr.med.

Blodprøver og Biokemi

Aarhus Universitetshospital

Klinisk problemstilling

En børnelæge henvender sig til Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, vedrørende et barn med en nyopdaget cancersygdom. Forud for opstart af kemoterapi, har barnet fået foretaget blodprøver, der viser en kraftig forhøjelse af P-Fosfat på 4,62 mmol/L (1,16-1,81 mmol/L) samt et forhøjet P-Immunglobulin G på 107 g/l (6,6-15,3 g/l), mens P-Natrium er let nedsat til 126 mmol/L (137-145 mmol/L). Patienten behandles med fosfatbindende medicin. Differentialdiagnostisk overvejes forskellige årsager til patientens fosfatforhøjelse. Tumorlysesyndrom findes mindre sandsynligt, idet patienten frembyder en begrænset tumorbyrde. Desuden udelukkes nyre- og parathyreoidea sygdom, acidose, hæmolyse, akromegali samt vitamin D forgiftning. Der rejses mistanke om falsk forhøjet P-Fosfat grundet mulig analyseinterferens mellem P-Fosfat og P-Immunglobulin (pseudohyperfosfatæmi) [1-3], og der planlægges derfor et supplerende biokemisk udredningsprogram, som er skitseret nedenfor.

Laboratiørmæssig udredning for pseudohyperfosfatæmi

Fosfatanalysen på Aarhus Universitetshospital udføres på Advia Chemistry XPT udstyr, og der anvendes litium-heparin plasma. Analysen består i en kolorimetrisk reaktion med efterfølgende kvantificering af ammonium-fosfomolybdat komplekser ved absorptionsfotometri ved bølglængder på 340 nm [4]. For at undersøge for pseudohyperfosfatæmi blev der taget en ny blodprøve på patienten, og der blev foretaget proteinfældning med en opløsning af perchlorsyre. Ved efterfølgende kon-

centrationsbestemmelse af P-Fosfat faldt niveauet fra 2,94 mmol/L til 1,07 mmol/L, og mistanken om pseudohyperfosfatæmi blev opretholdt. Supplerende blev der foretaget ultrafiltration og proteinfældning med en spin-kolonne (Amicon Ultra-0.5 Centrifugal Filter Device). Forsøget viste, at plasma, hvor proteiner større end 10 kDa var bortfiltreret, udviste en normalisering af P-Natrium, P-Fosfat, samt P-Immunglobulin G (Tabel 1).

I tillæg til patientprøverne blev der udvalgt 2 tilfældige kontrolprøver fra rutine laboratoriet, hvor P-Fosfat og P-Natrium var stort set uændrede efter ultrafiltration af prøvematerialet (Tabel 1), hvilket indikerer, at metoden er robust til formålet. Årsagen til forhøjelse af patientens P-Immunglobulin G blev ikke fundet.

Vurdering

Pseudohyperfosfatæmi er tidligere beskrevet i litteraturen [1-3] og bør altid overvejes hos patienter med uforklaret og vedvarende forhøjelse af P-Fosfat samt paraproteinæmi, eksempelvis hos patienter med myelomatose. På baggrund af det skitserede biokemiske udredningsprogram tyder den aktuelle case på, at patienten har pseudohyperfosfatæmi, og at den fosfatbindende medicin derfor kan seponeres. Desuden peger bestemmelsen af P-Natrium på, at der også blev påvist falsk lav P-Natrium grundet paraproteinæmi (pseudohyponatriæmi) [5].

Referencer

1. Larner AJ. Pseudohyperphosphatemia. Clin Biochem 1995; 28:391.
2. Adler SG, Laidlaw SA, Lubran MM, Kopple JD. Hyperglobulinemia may spuriously elevate measured serum inorganic phosphate levels. Am J Kidney Dis 1988; 11:260.
3. Leehey DJ, Daugirdas JT, Ing TS, Reid RW. Spurious hyperphosphatemia due to hyperlipidemia. Arch Intern Med 1985; 145:743.
4. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 5th Edition. Elsevier Saunders s.1750-1751.
5. Turchin A, Seifter JL, Seely EW. Clinical problem-solving. Mind the gap. N Engl J Med 2003; 349:1465.

Tabel 1.

Plasmaværdier for udvalgte analyser før og efter ultrafiltration og proteinfældning hos en patient der udredes for pseudohyperfosfatæmi samt for 2 tilhørende kontrolprøver.

		P-Natrium (mmol/L)	P-Fosfat (mmol/L)	P-Immunglobulin G (g/L)
Referenceinterval		137-145	1,16-1,81	6,6-15,3
Patientprøve	Før	126	4,62	106,83
	Efter	140	1,19	10,37
Kontrol 1	Før	139	1,34*	8,75
	Efter	133	1,21*	<1,15
Kontrol 2	Før	137	1,16*	**
	Efter	140	1,32*	**

*Følgende referenceintervaller er gældende for kontrolprøverne: Kvinder: 0,76-1,4 mmol/L; mænd 18-50 år: 0,71-1,53 mmol/L; mænd >50 år: 0,71-1,23 mmol/L

**Kunne ikke måles.

Monitorering for brug af 'illegalt' amfetamin versus amfetamin fra ordinerede lægemidler hos ADHD patienter



Torben Breindahl
Hospitalskemiker, cand. scient.
Klinisk Biokemisk Afdeling
Regionshospital Nordjylland
Christina Mohr Jensen
Psykolog, ph.d.
Forskningsenheden for Børn- og
Ungepsykiatri
Aalborg Universitetshospital
Peter Hindersson, ledende overlæge
Klinisk Biokemisk Afdeling
Regionshospital Nordjylland

ADHD patienter, der behandles med amfetamin-baserede lægemidler, bliver positive ved misbrugstestning

Lægemidler, der indeholder amfetamin eller nedbrydes til amfetamin in vivo, bruges nu hyppigt i Danmark til medicinsk behandling af patienter med ADHD. Samtidig tilhører ADHD patienter en population, der hyppigt testes for stofmisbrug. Det vil medføre positive testresultater for amfetamin, hvis disse patienter er kompliance mht. brug af ordinerede amfetamin-baserede lægemidler.

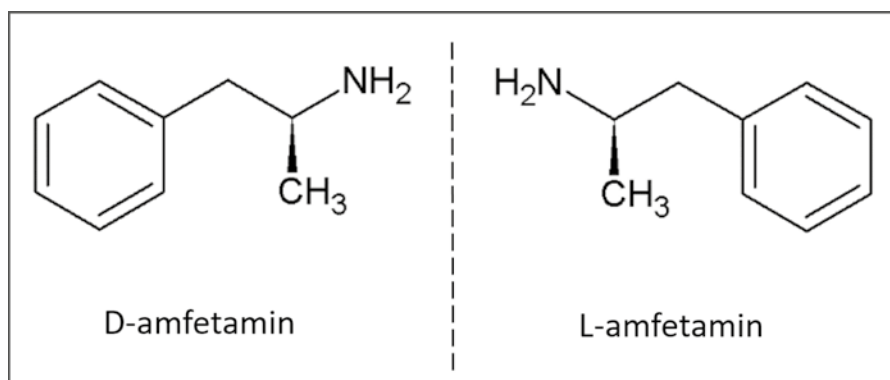
Vi har analyseret de relaterede risici for patientsikkerheden, som er forbundet med brug af immunkemiske screeningsmetoder for ADHD patienter i behandling med forskellige typer lægemidler, herunder også amfetamin-baserede [1]. Herunder er det særligt problematisk, hvis positive amfetamin analyseresultater for denne patientgruppe fortolkes som stofmisbrug.

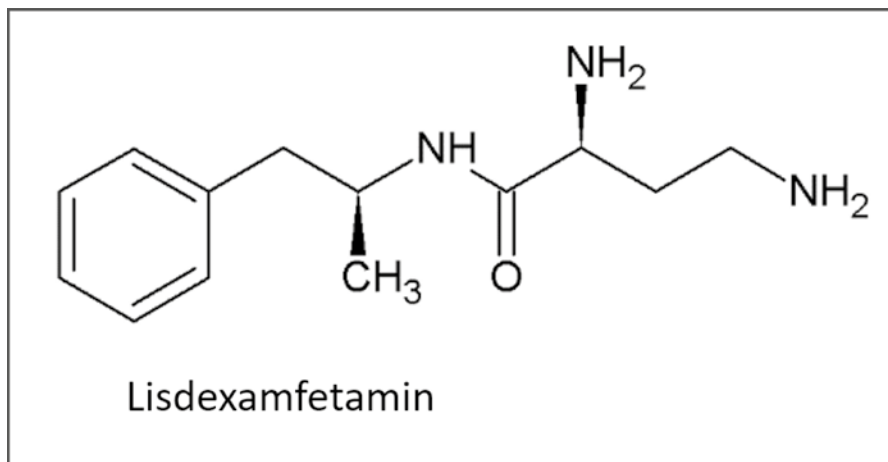
Stereokemi og amfetaminer

Som et praktisk værktøj for klinikere og behandlere i sundhedsvæsenet har vi også taget initiativ til at implementere en analysemetode, der kan skelne mellem brug af illegalt fremstillet amfetamin og amfetamin fra godkendte lægemidler. Princippet i denne teknik er en kromatografisk adskillelse af de to stereoisomere former: D- og L-amfetamin (dextro- og levoamfetamin)¹. D- og L-amfetamin er to enantiomere molekylestrukturer, der er spejlbilleder af hinanden (Figur 1). Stofferne har de samme fysiske/kemiske egenskaber (udover forskel i optisk aktivitet), men udviser forskellig farmakokinetik og farmakodynamik. Blandt andet har D-amfetamin højere farmakologisk aktivitet som dopamin genoptagelsehæmmer end L-amfetamin, og D-amfetamin har en kortere halveringstid i mennesker.

¹ I nomenklaturen for optisk aktive (chirale) molekyler angiver dextro- og levo- (D- og L-former) drejningen af planpolariseret lys ved spektrofotometri af en opløsning af de rene enantiomere former. Man benytter også (R) og (S) præfix, som karakteriserer den absolutte konfiguration omkring det asymmetriske kulstofatom (det chirale center). I biokemien bruges oftest D- og L-betegnelser, hvorimod man i klassisk organisk kemi bruger (R) og (S) betegnelser, idet man ud fra disse kan tegne 3-D strukturen.

Figur 1: D- og L-amfetamin er spejlbilledisomere og kan ikke adskilles ved gaskromatografi eller væskerkromatografi på almindelige kolonner.





Figur 2: Lægemidlet lisdexamfetamin, der metaboliseres til D-amfetamin

Illegalt fremstillet amfetamin

De amfetamin-baserede lægemidler, der i øjeblikket er registrerede i Danmark, fremstilles ud fra rent D-amfetamin, men vil i praksis også indeholde urenheder af L-amfetamin. Derimod vil illegalt syntetiseret amfetamin bestå af D- og L-formen i forholdet ca. 1:1 (racemisk blanding), inden det iblandes diverse cutting agents for at optimere indtjeningen. Vi har ikke kunnet finde eksempler i litteraturen eller medier på illegalt amfetamin fremstillet ved hjælp af stereoselektiv metode, selvom der findes adskillige syntesemetoder i litteraturen og til brug i lægemiddelindustrien. Sammensætningen i illegalt stof hænger også sammen med tilgængeligheden af syntetiske pre-cursor molekyler, samt lovgivning og kontrol med disse. Der kan også være tekniske udfordringer ved nyere synteseteknikker og enkle, 1-2-trins procedurer i de illegale laboratorier.

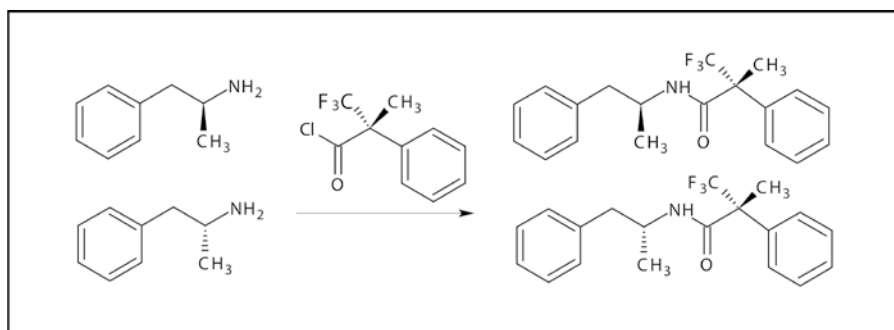
Lisdexamfetamin til ADHD behandling

Lægemidlet lisdexamfetamin, L-lysin-dextroamfetamin dimesylat (Elvanse, Aduvanz), er et eksempel på et pro-drug, der enzymatisk omdannes til det aktive lægemiddel D-amfetamin (Figur 2). I 2017 var totalmængden af lisdexamfetamin i Danmark 2,98 mio. DDD (definerede døgn-doser). Brug af lisdexamfetamin vil medføre udskillelse i urin af D-amfetamin, samt en lille fraktion af L-amfetamin, stammende fra urenheder i lægemidlet. En meget vigtig pointe er, at den kortere halveringstid for D-amfetamin vil bevirke, at L/D-ratioen vil være højere i en urinprøve end i lægemidlet (tabletten).

Stereospecifik analyse: Gaskromatografi eller væskkromatografi?

Metoder til adskillelse af D- og L-isomere molekyler (ved stereospecifik eller chiral kromatografi) er sjældent brugt rutinemæssigt i klinisk biokemi i Danmark. Til amfetaminer kan man benytte både gaskromatografi (GC) og væskkromatografi (LC), og analyseprincipperne er velbeskrevne i litteraturen. Ved GC anvendes ekstraktion og derivatisering med et chiralt syrechlorid, f.eks. (R)-(-)-MTPA-Cl [2]. Ved reaktion med amino-gruppen på amfetaminer og/eller deres metabolitter dannes to par diastereomere, der kan adskilles med gaskromatografi (Figur 3). Ved LC analyse anvendes en særlig kolonne til direkte chiral kromatografi af stofferne [3] eller en analyse af derivater på en konventionel kolonne. Skal man sammenligne GC og LC-metoder, kan man konkludere, at GC metoderne er meget robuste, men mere tidskrævende i prøveforberedelse. Derimod er chirale LC metoder mere simple og hurtige (f.eks. direkte injektion af urin), men LC-kolonner er meget dyre, anvender særlige mobilfaser (helst frisk fremstillede) og har sandsynligvis kortere levetid end konventionelle LC-kolonner. Programmeringen af GC temperaturprogrammet er simpel, da de chirale amfetaminer og metabolitter vil splitte op i to toppe, imens LC gradient-programmer skal udvikles specifikt til det aktuelle formål. Som detektor er massespektrometri obligatorisk, når der er tale om misbrugsanalyse. I litteraturen findes en række interessante chirale analysemetoder til amfetaminlignende stoffer i både urin, blod og hår.

Figur 3: D- og L-amfetamin, som er enantiomere (spejlbilledisomere) kan ikke adskilles ved almindelig kromatografisk teknik, men efter derivatisering med (R)-(-)- α -methoxy- α -(trifluormethyl) phenacetylchlorid ((R)-(-)-MTPA-Cl) dannes et par diastereomere, som kan adskilles ved gaskromatografi.



Vicks Vapor Inhaler og metamfetamin

I USA har man haft behov for chirale misbrugsanalyser i længere tid, idet håndkøbsprodukter på det amerikanske marked (næsespray, f.eks. Vicks Vapor Inhaler) til lindring af forkølelse / tilstoppet næse indeholder L-metamfetamin (50 mg/beholder). Således har man været udfordret, når misbrugsanalyser var positive for metamfetamin. Her undersøger man indholdet af L-metamfetamin versus D-metamfetamin, f.eks. ved chiral GC-MS analyse.

Selegilin

Udover ADHD patienter er der også en teoretisk mulighed for at støde på metamfetamin og amfetamin i urinprøver stammende fra brug af lægemidlet Selegilin til behandling af Parkinsonisme. Selegilin metaboliseres til L-metamfetamin og L-amfetamin, og her vil en chiral analyse også kunne benyttes til at udrede 'illegalt amfetamin' versus brug af ordineret lægemiddel. Det er et sjældent klinisk relevant fænomen - måske med undtagelse af en forgiftning - hvorimod problematikken med ADHD patienter er helt aktuelt og vigtigt i misbrugstestning.

Rutineanalyse af D- og L-amfetamin

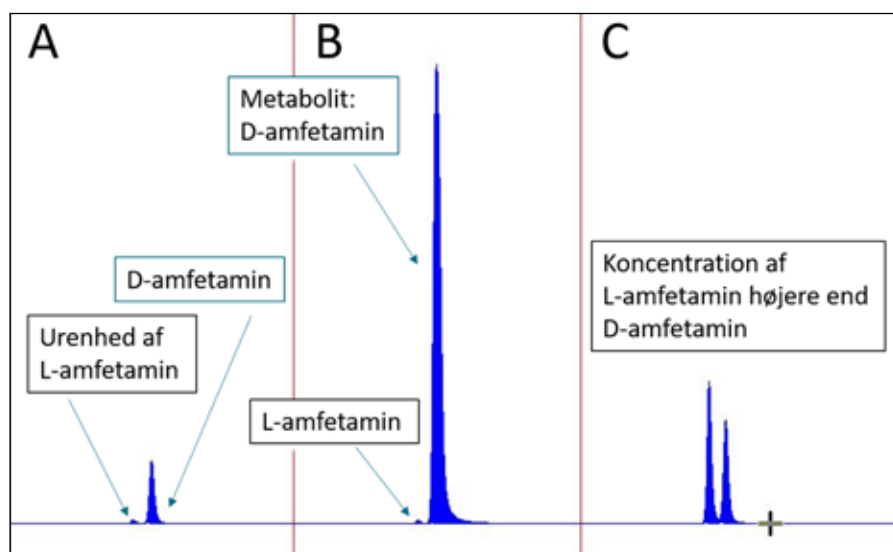
På Klinisk Biokemisk Afdeling ved Regionshospitalet Nordjylland har vi implementeret en LC-MS/MS-metode for amfetamin i urin, som primært er til rådighed for klinikere eller misbrugsbehandlere, der ønsker at undersøge, hvorvidt ADHD patienter indtager illegalt amfetamin som supplement til ordineret amfetamin-baseret medicin. Man kan tænke sig følgende tre scenarier: 1) patienten tager kun det lægeordnede amfetamin; 2) patienten forsømmer indta-

gelse af sin medicin og indtager kun amfetamin fra illegal kilde; (3) patienten indtager både ordineret lægemiddel og supplerer sporadisk med amfetamin (misbrug/selvmedicinering) [4]. Sidstnævnte kategori vil være den vanskeligste at håndtere fortolkningsmæssigt fra analysedata, vel vidende at tidsvinduet for udskillelse af en enkelt dosis er 2-3 dage. I figur 4 ses et eksempel på praktisk anvendelse af analysemetoden for patientprøver.

Fortolkning i form af de tre scenarier skitseret ovenfor gælder kun, når de amfetaminbaserede lægemidler er fremstillet fra D-amfetamin. I USA benyttes lægemidler, som er en blanding af D- og L-amfetamin (3:1). Hermed bliver tolkningen meget kompliceret [5].

L/D ratio bruges til svarafgivelse

I praksis benyttes L/D ratioen til at fortolke resultatet og afgive automatiske svar via Labka. Forskning på området viser, at $L/D > 0,3$ med stor sikkerhed indikerer indtagelse af illegalt fremstillet amfetamin [3, 4]. Vi vil fremover opbygge et solidt erfaringsgrundlag for klinisk anvendelse af analysemetoden. Foreløbig har vi en udfordring i at sikre, at analysen udelukkende bliver rekvireret for ADHD patienter eller andre, der får ordineret amfetamin-baseret medicin, og derfor er positive i testning for amfetamin - for hvis ikke patienten får ordineret denne type medicin, giver det jo ingen mening at udføre en chiral analyse. Er disse betingelser imidlertid opfyldt, kan analysen være med til at understøtte, at ADHD patienter er kompliance under medicinsk behandling med stoffer, der i samfundet betragtes som rusmidler.



Figur 4: Analyse af urin med højtryks-kromatografi og tandem massespektrometri (LC-MS/MS): A) Kalibrator D-amfetamin, 1000 ng/mL; B) Urinprøve fra patient positiv for lisdexamfetamin (målt ved anden metode: 975 ng/mL). D-amfetamin (> 17.000 ng/mL) ses som hovedprodukt efter metabolisering, med en ubetydelig urenhed af L-amfetamin stammende fra lægemidlet; C) Urinprøve fra patient positiv for brug af illegalt fremstillet amfetamin (2964 ng/mL). L/D ratio > 1, da D-amfetamin metaboliseres hurtigere (kortere halveringstid). Cut-off grænsen for konfirmatorisk analyse for amfetamin er 200 ng/mL.

Referencer

1. Jensen CM, Breindahl T: Patients in medical treatment for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Are they at risk in drug screening? *Atten Defic Hyperact Disord* 2018, doi: 10.1007/s12402-018-0282-9. [Epub ahead of print].
2. Paul BD, Jemionek J, Lesser D, Jacobs A, Searles DA: Enantiomeric separation and quantitation of (+/-)-amphetamine, (+/-)-methamphetamine, (+/-)-MDA, (+/-)-MDMA, and (+/-)-MDEA in urine specimens by GC-EI-MS after derivatization with (R)-(-) or (S)-(+)-alpha-methoxy-alpha-(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride (MTPA). *J Anal Toxicol* 2004, 28(6):449-455.
3. Hadener M, Bruni PS, Weinmann W, Frubis M, König S: Accelerated quantification of amphetamine enantiomers in human urine using chiral liquid chromatography and on-line column-switching coupled with tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2017, 409(5):1291-1300.
4. George S, Braithwaite RA: Using amphetamine isomer ratios to determine the compliance of amphetamine abusers prescribed dextroamphetamine. *J Anal Toxicol* 2000, 24(3):223-227.
5. Cody JT, Valtier S, Nelson SL: Amphetamine excretion profile following multidose administration of mixed salt amphetamine preparation. *J Anal Toxicol* 2004, 28(7):563-574.

Den 14. Danske Kongres i Klinisk Biokemi 18.-20. juni 2019 i Aarhus



Foto VisitAarhus/Kim Wyon

Det er en stor glæde for os og for Dansk Selskab for Klinisk Biokemi at kunne invitere jer til at deltage i Den 14. Danske Kongres i Klinisk Biokemi.

Sessioner

Klinisk Biokemi er en krumtap for udvikling af forbedret diagnostik og behandling af patienter i sygehusvæsenet. De videnskabelige sessioner sætter fokus på en vifte af emner, som vi synes er relevante aktuelt og er værd at tage i byen for at høre:

Præcisionsmedicin

Det Danske Genom Center er under opbygning – men kan vi vælge den korrekte behandling baseret på gen-sekventering? Kan vi monitorere cancerbehandling ved måling af frit muteret DNA i plasma?

Screening, forudsætninger og muligheder
Hvad er de overordnede betingelser for biokemisk screening?

Hvordan går det med screening for tarmkræft og tidlig præeclampsie?

Mitochondrie medicin

Kan forstyrrelser i mitochondriernes energiproduktion forklare de fleste af tidens folkesygdomme?

Forskning i klinisk biokemi i hverdagen

Er der tid til forskning i en travl hverdag? Hør eksempler fra det virkelige liv på yngre lægers forskning i alle regioner.

Immunmodulatorisk terapi ved cancer

Immunterapi bryder i disse år radikalt med tidligere tiders cancerbehandling.

Hør eksempler på gennembrud indenfor myelomatose, makrofag-targetering og cel-lulær immunterapi.

Innovative løsninger i en rammestyrket hverdag

Excelark og besparelser har indtaget sygehusene – vi skal lave mere og gøre det bedre, sikrere, hurtigere og billigere - men kan det lade sig gøre?

Big data for præcisions medicin

Vi kan efterhånden samle uanede mængder af data om den enkelte patient - kan intelligente systemer snart sende lægerne på pension?

Udfordringer i allergi diagnostik

Flere og flere får allergi – og vi har i hundredevis af allergianalyser – men hvilke er relevante, og giver biokemien i det hele taget mening i klinisk sammenhæng?

Haemostase - does sex matter?

Skal mænd eller kvinder have positiv særbe-handling, når vi vurderer koagulationssy-stemet?

Præanalyse i rutine og forskning

Vi sender prøver med rørpost og gemmer forskningsprøver i fryseren i årevis – men hvad kan blodprøver holde til?

I pauserne vil der herudover være mulighed for at deltage i firmasponsorerede faglige sessioner.

Keynote speakers

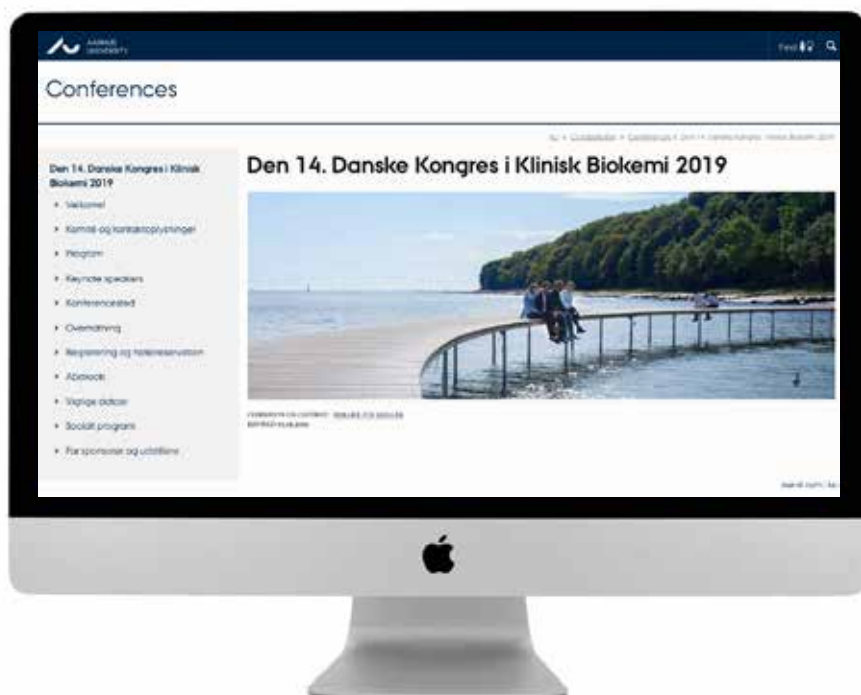
Vi har valgt et par keynote speakers i kanten af vores eget fagområde, så vi kan hæve os lidt op i ukendte luftlag og få ny inspiration:

Professor Eske Willerslev, Center for GeoGene-tik, KU: Fossilt DNA og en bedre forståelse for moderne sygdomme.



Professor Ali Salanti, Institut for Immunologi og Mikrobiologi, KU: Fra malaria til can-cerbehandling og –diagnostik.

Professor Henning Grønbaek, Medicinsk Hepato-Gastroenterologisk Afdeling, Aarhus: Biokemisk diagnostik af inflammatoriske leversygdomme - status og fremtid.



Du kan se det fulde program på kongressens hjemmeside:
<http://conferences.au.dk/den-14-danske-kongres-i-klinisk-biokemi-2019/>

Den 14. Danske Kongres i Klinisk Biokemi 18.-20. juni 2019 i Aarhus, fortsat



Mød venner og kolleger

Vi bestræber os på at lave en hyggelig kongres med gode muligheder for social interaktion og oplevelser ind imellem til styrkelse af netværk og gode relationer mellem afdelinger og fagpersoner. Kongressen afholdes midt i Aarhus ved siden af Musikhuset og Aros (gratis adgang ved registrering), og aftenerne vil vi bruge til at præsentere et par af Aarhus' dejlige spisesteder.

Get together tirsdag aften afholdes på Aarhus Central Food Market. Her får du udleveret 'Gastro coins', som du frit kan spendere, mens du får en uformel hyggesnak med de øvrige kongresdeltagere.

Festmiddagen afholdes onsdag aften på Centralværkstedet. Parklife sørger for, at der er rig mulighed for at slå sig løs på danse-gulvet. Glæd dig til en festlig aften!



Registreringen er åbnet!

Registrering (og evt. hotelreservation) foregår via kongressens hjemmeside. Frist for early bird registrering er 15. april 2019.

Pris for fuld registrering er 2.900 kr (2.200 for studerende).

Her kan du også melde dig til de sociale arrangementer.

Abstracts og posters

Deadline for Abstracts er 1. april 2019. Abstractet kan skrives på engelsk eller dansk og må gerne have været publiceret andetsteds.

I løbet af kongressen er der indlagt poster-walks, hvor de enkelte posters bliver præsenteret.

Der vil blive uddelt en pris på 2.000 kr. for bedste poster doneret af DSKB.

De tre bedste abstracts bliver udvalgt til foredragskonkurrence. DSKB har doneret en samlet præmiesum på 10.000 kr. til konkurrencen.



For results you can rely on

Patient health is reliant on accurate and timely diagnosis but this can only be facilitated through the use of high quality diagnostic testing solutions. The Randox range of reagents and quality controls are designed around offering the highest quality possible and provide the ultimate in performance, ensuring accurate and reliable results are delivered.

RANDOX QUALITY CONTROL

Our comprehensive range of QC solutions will not only help to deliver accurate patient results but will reduce time and costs in any laboratory.

Acusera – Third party controls combining up to 100 analytes

Acusera 24.7 – Manage and interpret QC data via access to charts and peer group data

RIQAS – The largest global EQA scheme serving over 24,000 participants

RANDOX REAGENTS

Quality is at the heart of every Randox reagent – with Randox reagents you can be confident you are using products of the highest quality, enabling you to report the most accurate results.

Randox Reagents

- Excellent correlation to reference methods
- Minimum lot-to-lot variability
- High performance methodologies
- Range of speciality tests available

For more information please contact Lovmand Diagnostics

LOVMAND

Lovmand Diagnostics, Tulstrupvej 5, Tulstrup DK-8340 Malling, Danmark
T: +45 22789540 F: +45 86930430 E: steen@lovmand.com W: www.lovmand.com

YLKB-case: Pseudohyponatriæmi



Louise Knøsgaard, læge, ph.d.-studerende,
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Aalborg Universitetshospital

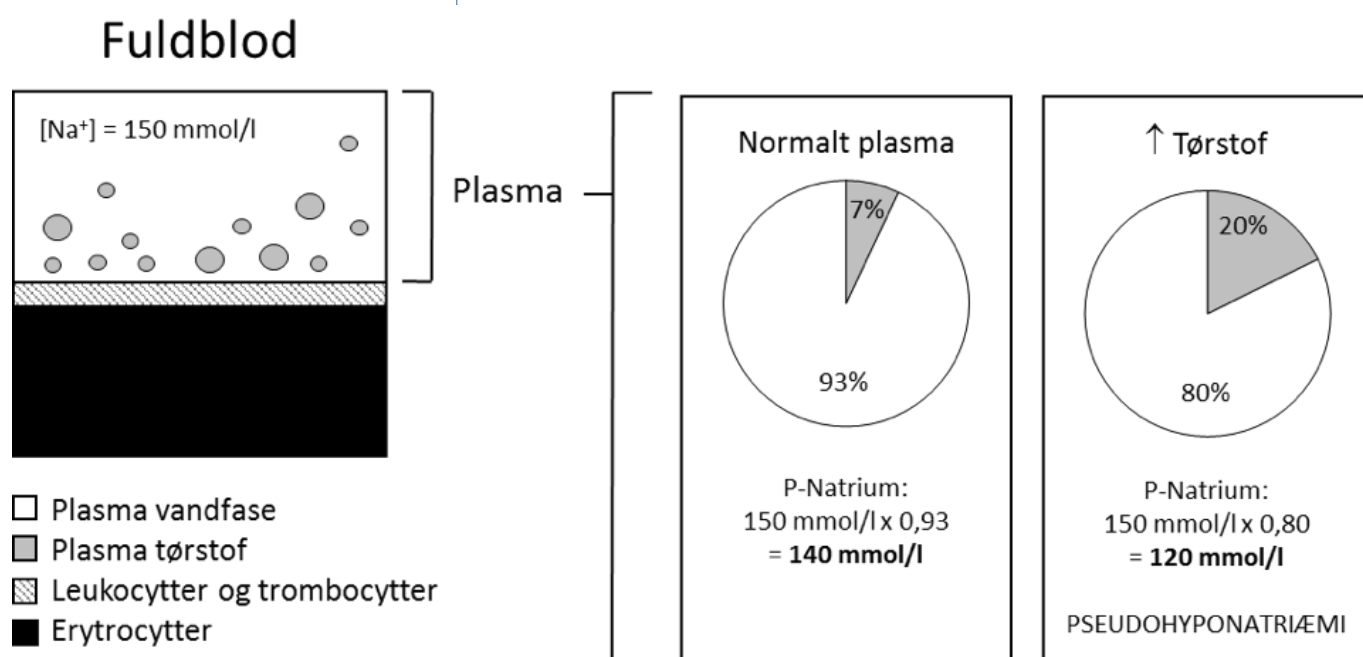
Klinisk problemstilling

Henvendelse til vagthavende læge ved Klinisk Biokemi, Aalborg Universitetshospital, angående en indlagt 51-årig mand. På indlæggelsestidspunktet var der ved to målinger på patientens veneblod fundet hyponatriæmi. P-Natrium var 122 mmol/L på et stort automatiseret laboratorieudstyr (Cobas 8000) og 121 mmol/L på et blodgasapparat (ABL). På baggrund af biokemien blev der opstartet langsom korrektion af hyponatriæmien med isotonisk saltvand. Ved kontrolmåling efter 13 timers behandling var P-Natrium fortsat 122 mmol/L. Man undrede sig over, at behandlingen ikke havde udløst en stigning i P-Natrium, og henvendelsen gik på, om der kunne være tale om pseudohyponatriæmi.

Baggrund

Pseudohyponatriæmi er en betegnelse for en falsk for lav natriumkoncentration målt i plasma, som følge af tilstedeværelse af øget mængde tørstof [1]. Mængden af tørstof i plasma kan være øget ved svær hyperlipidæmi eller svær hyperproteinæmi [1]. Ved tilstedeværelse af en øget mængde tørstof påvirkes natriumkoncentration i plasmas vandfase ikke, men størrelsen af vandfasen i en plasmaprøve reduceres [1]. En reduceret vandfase vil medføre, at natriumkoncentrationen i det samlede plasma-volumen (vandfase + tørstof) bliver mindre (Figur 1) [1].

Selvom pseudohyponatriæmi er sjældent, er det et laboratorieartefakt, som det er særligt vigtigt at være opmærksom på for at undgå fejldiagnose samt forhindre komplikationer til behandling [1].



Figur 1: Tørstof i plasma og regneeksempler på P-Natrium. Natriumkoncentrationen i plasmas vandfase er fastsat til 150 mmol/l.

Analysemetoder

En anerkendt metode til bestemmelse af natriumkoncentrationen i plasma er brugen af ion selektive elektroder. Ved den indirekte metode (store automatiserede laboratorieudstyr) præsenteres elektroderne for stærkt fortyndet plasma, og analyseresultatet bliver derfor et mål for koncentrationen i det samlede plasmavolumen (vandfase + tørstof) [2]. Ved den direkte metode (blodgasapparater) præsenteres elektroderne for fuldblod i ufortyndet form, og koncentrationen måles således direkte i plasmas vandfase [2]. For at ensrette analyseresultaterne er den direkte metode standardiseret til normalt plasma, dvs. analyseresultatet korrigeres for tilstedeværelse af 7% plasma tørstof [2,3].

I tilfælde af øget mængde plasma tørstof vil der grundet metodeforskellene opstå diskrepans mellem natriumkoncentrationen målt ved de to metoder. En øget mængde plasma tørstof vil føre til falsk for lavt analyseresultat på store automatiserede laboratorieudstyr, mens blodgasapparatet vil afspejle den reelle koncentration i plasmas vandfase, dog korrigeret for tilstedeværelse af 7% plasma tørstof. Hermed kan kendskabet til forskellen på de to metoders analyseprincipper i de fleste tilfælde benyttes til at afgøre, om der i en specifik case er tale om pseudohyponatriæmi.

Vurdering

I ovenstående case var der ikke tale om pseudohyponatriæmi, da der ikke var diskrepans mellem natriummålingerne ved hhv. det store automatiserede laboratorieudstyrs indirekte metode og blodgasapparatets direkte metode.

Referencer

- 1 Hoorn EJ, Sterns RH. Causes of hyponatremia without hypotonicity (including pseudohyponatremia). UpToDate.
- 2 Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 5th Edition, s. 267 og 810.
- 3 Clinical and Laboratory Standards Institute. Standardization of Sodium and Potassium Ion-Selective Electrode Systems to the Flame Photometric Reference Method, 2nd Edition. 2000.

YLKB-case: Baclofen



Stine Linding Andersen, læge, ph.d.
Klinisk Biokemisk Afdeling
Aalborg Universitetshospital
Claus Gyruup, biokemiker, ph.d.
Klinisk Biokemisk Afdeling
Aalborg Universitetshospital



Klinisk problemstilling

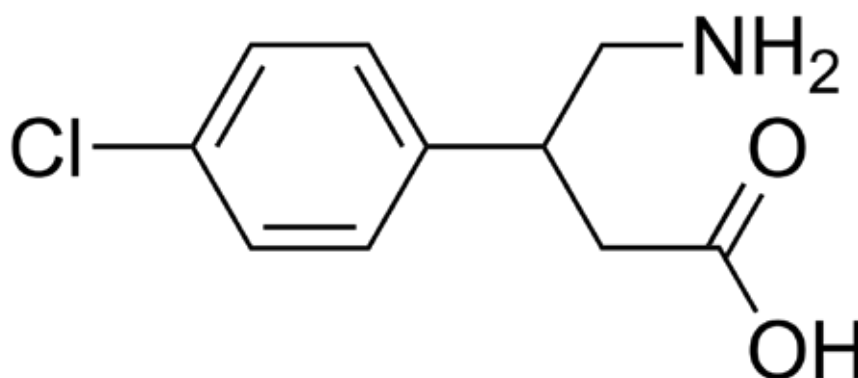
Henvendelse til vagthavende læge ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, fra sygeplejerske i neurologisk ambulatorium. Her følges patienter med indopereret Baclofen pumpe til kontinuerlig intratekal behandling af spasticitet. En patient havde for nyligt fået skiftet sin pumpe, men havde efterfølgende symptomer på utilstrækkelig behandling, og der var mistanke om, at man i forbindelse med pumpeskift havde glemt at fylde Baclofen i pumpen. For at afhjælpe patientens symptomer var pumpen samme dag skiftet igen med god effekt. Man havde trukket væske ud af den pumpe, som ikke fungerede med tilstrækkelig effekt, og man ønskede at undersøge, om der var Baclofen i den aspirerede væske.

Baggrund

Baclofen (Figur 1) er et derivat af neurotransmitteren GABA, og modvirker spasmer ved at stimulere GABA-B-receptorer og undertrykke transmission af mono- og polysynaptiske reflekser i medulla spinalis [1]. I Baclofen pumpen var anvendt Baclofen injektionsvæske med en præfabrikeret koncentration på 0,5 mg/mL [1].

Analysering

Vi tilbød at analysere aspiratet fra Baclofen pumpen (prøve C), og derudover anvendte vi en prøve med deioniseret vand som negativ kontrol (prøve A) og en prøve med Baclofen injektionsvæske som positiv kontrol (prøve B). Prøverne blev analyseret med ultrahøjtryks-væskeskromatografi koblet til massespektrometri.



Figur 1: Kemisk struktur af Baclofen [2].

Resultater

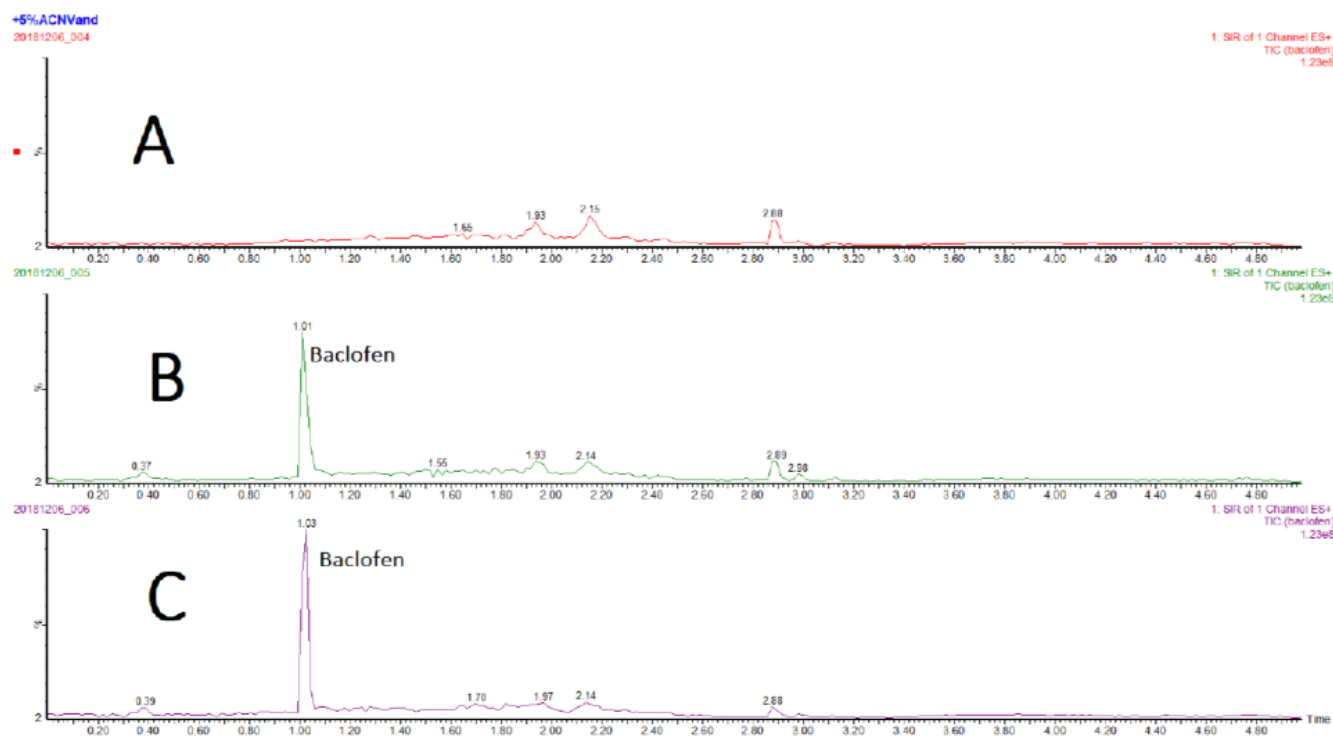
I prøve A (negativ kontrol) blev der som ventet ikke identificeret ioniserbare komponenter (Figur 2). I prøve B (positiv kontrol) fandtes en enkelt ioniserbar komponent i chromatogrammet, hvor den monoisotope masse var sammenlignelig med Baclofen. Derudover var isotopmønsteret for komponenten forenelig med Baclofen, da det viste en komponent indeholdende chlor. Prøve C (aspirat fra pumpen) var umiddelbart identisk med prøve B (Figur 2).

Vurdering

Vores analysering viste, at prøven fra pumpen indeholdt Baclofen i omtrent samme koncentration, som Baclofen injektionsvæsken. Det syntes således ikke at være manglende påfyldning af Baclofen under skift af pumpen, som var årsagen til patientens symptomer. Resultatet blev meddelt rekvirenten, og de ville fokusere på andre årsager til, at patienten havde symptomer på underdosering.

Referencer

1. <http://pro.medicin.dk/Medicin/Indholdsstoffer/2018>
2. <https://en.wikipedia.org/wiki/Baclofen>



Figur 2: Chromatogram for prøve A (negativ kontrol), prøve B (positiv kontrol) og prøve C (aspirat fra pumpen).

YLKB-siden

Yngre Læger i Klinisk Biokemi (YLKB) er en gruppe under DSKB, som har til formål at samle yngre læger i specialet og fremme rekruttering af uddannelseslæger.

Forskning i klinisk biokemi i hverdagen

På foranledning af Uddannelsesudvalget for Læger vil YLKB i 2019 sætte fokus på forskning blandt yngre læger i klinisk biokemi. For at afdække forskning blandt yngre læger i specialet har YLKB i samarbejde med Uddannelsesudvalget for Læger udarbejdet et spørgeskema, som alle yngre læger ved klinisk biokemiske afdelinger i Danmark (læger i introduktionsstilling, hoveduddannelsesstilling, afdelingslæger samt ph.d.-studerende med orlov fra uddannelsesstilling i klinisk biokemi) vil blive inviteret til at svare på i marts 2019.

Besvarelsenerne vil være anonyme, og vi opfordrer alle til at deltage i undersøgelsen. Resultaterne vil blive præsenteret på den kommende 14. Danske Kongres i Klinisk Biokemi, som afholdes i juni 2019 i Aarhus. YLKB er vært ved en session tirsdag den 18. juni 2019 kl. 15.30-17.00 med titlen 'Forskning i Klinisk Biokemi i hverdagen'.

Nuværende YLKB-bestyrelse er:

Formand:

Fie Juhl Vojdeman,
Region Hovedstaden

Næstformand:

Pia Bükmann Larsen,
Region Hovedstaden (tidl. Region Sj)

Sekretær:

Charlotte Gils,
Region Syddanmark

Hjemmesideansvarlig:

Johanne Andersen Højbjerg,
Region Midtjylland

Cases til DSKB-Nyt:

Stine Linding Andersen,
Region Nordjylland
(stine.a@rn.dk)

YLKBs bestyrelsesmedlemmer vil koordinere præsentationer fra de fem regioner, og interesserede med et godt eksempel opfordres til at rette henvendelse til:

Region Hovedstaden: Fie Juhl Vojdeman
(fie.juhl.vojdeman@regionh.dk)

Region Sjælland: Pia Bükmann Larsen
(pibl@regionsjaelland.dk)

Region Syddanmark: Charlotte Gils (charlotte.gils@rsyd.dk)

Region Midtjylland: Johanne Andersen Højbjerg (johanand@rm.dk)

Region Nordjylland: Stine Linding Andersen (stine.a@rn.dk)

Cases til YLKB-siden

Der opfordres til, at yngre læger eller andre personalegrupper i specialet indsender cases til YLKB-siden. Formålet med cases er at afspejle hverdagen i klinisk biokemi og at dele erfaringer med konkrete problemstillinger, som personale ved en klinisk biokemisk afdeling har været involveret i. Ingen case er for simpel eller for kort, og alle opfordres til at bidrage til vidensudveksling. Yderligere information omkring case-formatet og ønske om at bidrage med en case kan rettes til læge Stine Linding Andersen (stine.a@rn.dk).

Nyt om navne – 1, 2019

Stine Linding Andersen, hoveduddannelseslæge, ph.d., Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, har d. 3. januar 2019 modtaget Svend Andersen Fondens Talentpris (50.000 kr.) for sin forskning inden for thyroidea, jod og graviditet.

Anders Askeland, cand. scient. med., er begyndt som ph.d.-studerende ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital d. 1. januar 2019.

Elin Margareta Alvarson, læge, er ansat i introduktionsstilling ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital d. 1. februar 2019.

Eva Greibe er ansat som biokemiker ved Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital d. 1. januar 2019.

Kasper Adelborg er ansat i hoveduddannelsesstilling ved Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital d. 1. maj 2019.

Jakob Olsen er ansat i et vikariat som biokemiker ved Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital i perioden d. 7.1.2019 – 31.12.2019.

Ulrik Gerdes, dr.med., er ansat som overlæge ved Klinisk Biokemisk Afsnit, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg d. 1. januar 2019.

Vakur Bor, ph.d., er ansat som overlæge ved Klinisk Biokemisk Afsnit, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg d. 1. januar 2019.

Eva Rabing Brix Petersen, ph.d., er ansat som afdelingslæge på Biokemi og Blodprøver, Sygehus Sønderjylland d. 1. marts 2019.

Anne Louise Lylloff, afdelingslæge, på Klinisk Biokemisk Afdeling, Hospitalsenheden Vest, har i december 2018 forsvaret sin ph.d. afhandling med titlen: "S100A8/A9 (calprotectin) in chronic inflammatory conditions – Methodological and clinical aspects in obesity, diabetes and inflammatory bowel diseases".

Shoaib Afzal, overlæge på Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital, har d. 17. januar 2019 forsvaret sin disputats med titlen: "A population-based study on vitamin D, body mass index, morbidity and mortality".

Nye medlemmer af DSKB:

Dorte Skovsende, bioanalytiker.

Martin Nielsen, afsnitsledende bioanalytiker.

Rasmus Søgaard Hansen, reservelæge, Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital.

Ulrik Gerdes, overlæge, dr. med., Klinisk Biokemisk Afsnit, Sydvestjysk Sygehus.

Sofie Bay Simony, reservelæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital.



Møde- og kursuskalender

2019

Nationalt:

- 14.-16. maj: Kursus i Klinisk Biokemisk Onkologi (læger og biokemikere), Hotel Haraldskær, Vejle. Kursusledere: Rie Mc Grail, Peter Nissen, og Diana Sørensen
- 18.-20. juni: Den 14. danske kongres i Klinisk Biokemi 2019, Radisson Blu Scandinavia Hotel, Aarhus
- 18.-19. september: DEKS Brugermøde 2019, Comwell Kolding
- 23.-25. september: Kursus i Kvalitetsstyring (biokemikere), Hotel Haraldskær, Vejle. Kursusledere: Betina Klint Nielsen og Mette Fogh Møller
- 23.-25. oktober: Kursus i Forskning (læger og biokemikere), Hotel Haraldskær, Vejle. Kursusledere: Lars Melholdt Rasmussen, Søren Risom Kristensen og Trine Rennebod Larsen

Internationalt:

- 7.-8. februar: International Congress on Quality in Laboratory Medicine, Helsinki, Finland
- 22.-23. marts: 5th EFLM Conference on Preanalytical Phase, Zagreb, Kroatien
- 15.-16. april: 4th Edition of International Conference on Clinical Chemistry & Molecular Diagnostics, Paris, Frankrig
- 18.-20. april: Professional Practice in Clinical Chemistry – The Clinical Laboratorian: Critical Member of the Healthcare Team, Dallas, USA
- 19.-23. maj: XXIII IFCC-EFLM European Congress of Laboratory Medicine, Barcelona, Spanien

Yderligere information om internationale møder og kongresser:

- www.dskb.dk
- www.dsth.dk
- www.ifcc.org/ifcc-congresses-and-conferences
- European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: efccdm.eu/
- American Association for Clinical Chemistry: www.aacc.org



Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
www.dskb.dk

Ansvarshavende redaktører for bladets sektioner:



Redaktionsgruppe medlem
Tina Parkner
tina.parkner@auh.rm.dk



Redaktør
Eva Rabing Brix Petersen
eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk



Redaktionsgruppe medlem
Stine Linding Andersen
stine.a@rn.dk



Redaktionsgruppe medlem
Mette Fogh Møller
mette.fogh.moeller@vest.rm.dk



Formand
Lise Bathum
lise.bathum@regionh.dk



Nyt om navne
Fie Juhl Vojdeman
fie.juhl.vojdeman01@regionh.dk



Webredaktør
Emil Daniel Bartels
emil.daniel.bartels@rh.regionh.dk



Kalender
Cindy Søndersø Knudsen
cindy.knudsen@aarhus.rm.dk

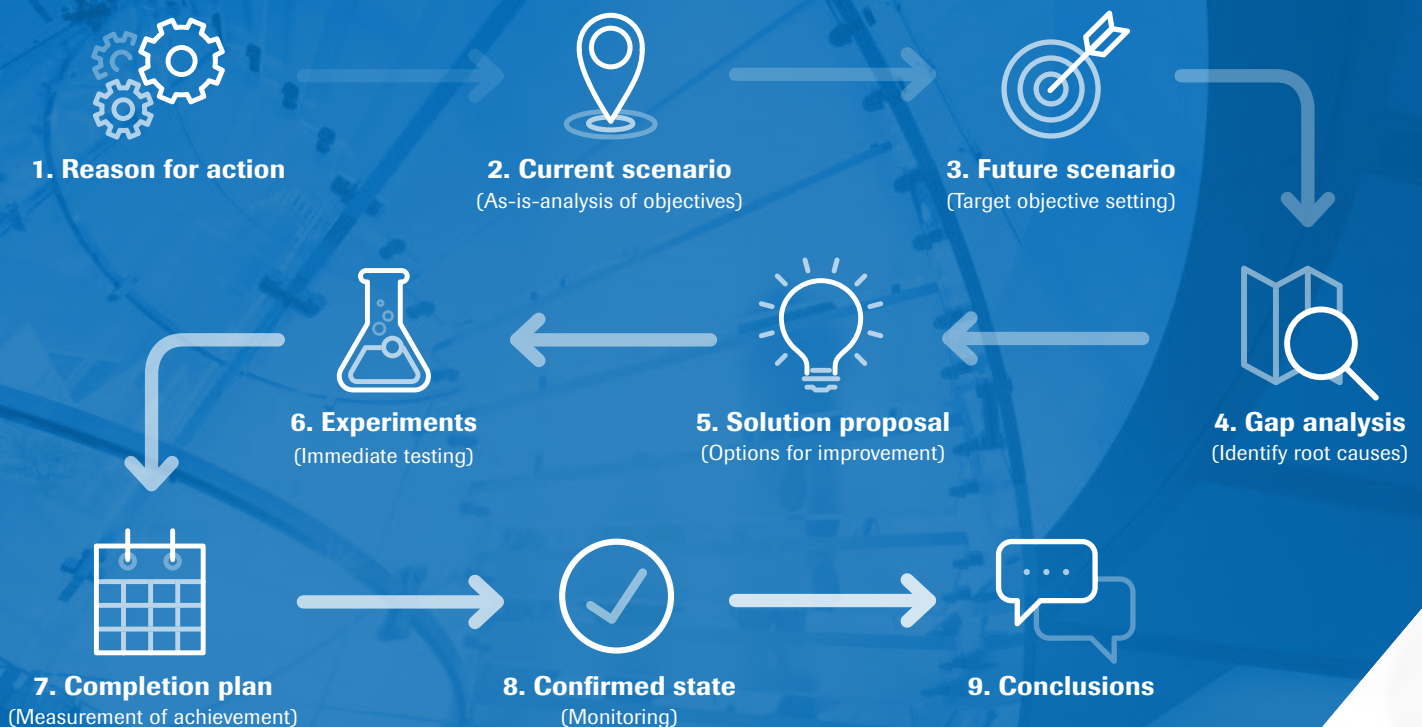
Annoncebestilling og yderligere information:

Eva Rabing Brix Petersen,
Endokrinologisk Afdeling M,
Odense Universitetshospital,
e-mail: eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk

Roche Healthcare Consulting Operational Effectiveness

*Deliver and maintain predictable performance
to meet or exceed market and payer demands*

Our structured methodology to create greater value and impact



Lean Workshop: A bottom-up transformation of manual processes

- ▲ Direction – set by Process Owners & Leaders,
- ▲ Participation – leverage experience from process experts
 - Your staff as the team members,
- ▲ Real time process improvement
 - Changes tested & implemented during the workshop,
- ▲ Objectives – measurable goals
 - Compare before and after performance, to confirm improvements,
- ▲ Launchpad for a Continuous Improvement culture

“

*Example:
“Lean has revolutionized morning
rounds at Hvidovre Hospital”*

Read more at: www.dbio.dk/leanhvidovre

For further information please contact:
denmark.diagnostics@roche.com

Roche Healthcare Consulting
Powered by Roche Diagnostics